

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

С. Ю. Штриголь, І. В. Кіреєв, О. О. Рябова,
Н. В. Жаботинська, К. В. Цеменко, К. С. Толмачова

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ
COVID-19 ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ЗАХОДИ
НА II ЕТАПІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

Методичні рекомендації
для організації самостійної роботи
здобувачів вищої освіти

Харків
НФаУ
2023

УДК: 616-036.21:578.834:615.8 (072)

*Рекомендовано профільною методичною комісією
з біомедичних освітніх компонентів НФаУ
(протокол № 4 від 20 березня 2023)*

Автори: С. Ю. Штриголь, І. В. Кіреєв, О. О. Рябова, Н. В. Жаботинська,
К. В. Цеменко, К. С. Толмачова

Рецензент:

Ольга ЛИТВИНОВА, доктор медичних наук, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного фармацевтичного університету.

Сучасні підходи до фармакотерапії COVID-19 та реабілітаційні заходи на II етапі надання медичної допомоги: методичні рекомендації для організації самостійної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. В. Кіреєв, О. О. Рябова [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2023. – 24 с.

У методичних рекомендаціях представлено інформаційний матеріал щодо сучасних підходів до фармакотерапії COVID-19 та реабілітаційних заходів на II етапі надання медичної допомоги. Наведено індивідуальні завдання, тестові завдання для самоконтролю, проблемні питання.

Методичні рекомендації призначені для організації самостійної роботи здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», ОП «Фармація», ОП «Клінічна фармація» медичних та фармацевтичних ЗВО і фармацевтичних факультетів закладів вищої освіти III-IV рівнів акредитації.

УДК 616.9:578.834+615.03

Штриголь С. Ю., Кіреєв І. В.,
Рябова О. О., Жаботинська Н. В.,
Цеменко К. В., Толмачова К. С., 2023
НФаУ, 2023

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ.....	5
Критерії до госпіталізації хворих на COVID-19:	5
Лікування хворих на COVID-19 середньої тяжкості.....	6
Лікування хворих на COVID-19 тяжкого перебігу	6
Лікування хворих на COVID-19 у разі критичного перебігу захворювання	7
Антикоагулянтна терапія у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19	8
Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19	10
Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями).....	13
Реабілітація хворих на COVID-19 на госпітальному етапі	17
ІНДИВІДУАЛЬНІ ЗАВДАННЯ.....	18
Порядок оформлення та виконання індивідуального завдання	19
Критерії оцінки індивідуального завдання.....	19
ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ	20
ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ	21
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	22
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23

ВСТУП

У теперішній час у 80 % хворих на COVID-19 захворювання перебігає в легкій або середньо-тяжкій формі, приблизно у 15% розвивається тяжка форма, що потребує кисневої підтримки, а у 5% спостерігається вкрай тяжкий (критичний) перебіг із такими ускладненнями, як дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис та септичний шок, тромбоемболія та/або поліорганна недостатність, у т.ч. гостре ураження нирок і серця. Похилий вік, куріння та основні неінфекційні захворювання, такі як діабет, артеріальна гіпертензія, хвороби серця, хронічні захворювання легень і онкологічні хвороби визначено як фактори ризику розвитку тяжкої форми COVID-19 і смерті. Хворі на COVID-19 середньо-тяжкого та тяжкого ступеня потребують госпіталізації та лікування у стаціонарі, зокрема у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.

Методичні рекомендації розроблено для організації самостійної роботи здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», ОП «Фармація», ОП «Клінічна фармація» медичних та фармацевтичних ЗВО і фармацевтичних факультетів ЗВО III-IV рівнів акредитації. Методичні рекомендації структуровані та містять вступ, інформаційний матеріал, в якому наведено сучасні підходи до фармакотерапії хворих на COVID-19 на II етапі надання медичної допомоги відповідно до чинних протоколів і настанов, а також реабілітаційні заходи, що здійснюються на госпітальному етапі. Також методичні рекомендації містять індивідуальні завдання, вимоги до оформлення відповідей на завдання та критерії їх оцінювання, тестові завдання для самоконтролю, проблемні питання, список рекомендованої літератури.

На нашу думку, ці методичні рекомендації допоможуть здобувачам вищої освіти оволодіти знаннями щодо сучасних підходів до фармакотерапії COVID-19 і реабілітації хворих на II етапі надання медичної допомоги, а також стануть у пригоді у практичній діяльності.

ТЕМА: ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

***Мета:** вивчити сучасні підходи до фармакотерапії коронавірусної інфекції та реабілітаційні заходи на II етапі надання медичної допомоги.*

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Критерії до госпіталізації хворих на COVID-19:

- Частота дихання <10 або >30;
- Порушення свідомості (за шкалою AVPU все, крім A);
- Стан середньої тяжкості й тяжкий – ознаки пневмонії та/або дихальної недостатності (збільшення частоти дихальних рухів вище фізіологічної норми, кровохаркання, показник SpO₂ при вимірюванні пульсоксиметром ≤ 92 %) за наявності рентгенологічно підтвердженої пневмонії;
 - Наявність клініко-інструментальних ознак гострого респіраторного дистрес-синдрому;
 - Наявність клініко-лабораторних ознак сепсису та/або септичного шоку (синдрому системної запальної відповіді);
 - Наявність клініко-лабораторних ознак органної/системної недостатності, окрім дихальної;
 - Пацієнти з перебігом захворювання середньої тяжкості, що мають тяжку супутню патологію (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, декомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, ниркова недостатність) у стадії декомпенсації;
 - Пацієнти віком понад 60 років із перебігом захворювання середньої тяжкості.

Лікування хворих на COVID-19 в умовах стаціонару показано в разі середньо-тяжкого та тяжкого перебігу захворювання.

Лікування хворих на COVID-19 середньої тяжкості

У госпіталізованих хворих середньої тяжкості захворювання з-поміж заходів медикаментозної терапії рекомендується антикоагулянтна терапія, якщо немає протипоказань, та додаткова терапія (за клінічними показаннями): ремдесивір та фавіпіравір.

Лікування хворих на COVID-19 тяжкого перебігу

Критерії тяжкого перебігу захворювання (≥ 1 з переліку):

- Частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі);
- Насичення крові киснем $\leq 93\%$;
- Співвідношення $PaO_2/FiO_2 < 300$;
- Інфільтрати в легенях $>50\%$ легеневого поля.

Основні підходи до лікування хворих на COVID-19 тяжкого перебігу:

- оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії);
- киснева підтримка;
- системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг 1 раз на добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7–10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування.

Застереження: необхідно контролювати рівень глюкози в крові.

- призначення низькомолекулярних гепаринів, якщо це не протипоказано;

- за умови приєднання бактеріальної флори застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміологічної ситуації;

- додаткова терапія: застосування ремдесивіру, 10% імуноглобуліну людини, тоцилізумабу.

Лікування хворих на COVID-19 у разі критичного перебігу захворювання

Критерії критичного перебігу захворювання (≥ 1 з переліку):

- гострий респіраторний дистрес-синдром;
- сепсис;
- змінена свідомість;
- поліорганна недостатність.

Основні підходи до лікування хворих на COVID-19 у разі критичного перебігу:

- оптимальна підтримувальна терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії;
- механічна вентиляція легень;
- призначення низькомолекулярних гепаринів (якщо не протипоказані);
- системні кортикостероїди внутрішньовенно (див. застосування за тяжкого перебігу);

- спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому;

- запобігання подальшому фіброзу легень;

- за доведеного приєднання бактеріальної флори, патогенних грибів рекомендовано застосування антибактеріальних, протигрибкових препаратів відповідно до локальної епідеміологічної ситуації;

- додаткова терапія: застосування тоцилізумабу, 10% імуноглобуліну людини нормального.

Антикоагулянтна терапія у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Більшість хворих на COVID-19 має підвищену схильність до тромбоутворення в системі мікроциркуляції та в магістральних судинах унаслідок значної стимуляції імунзапальних і протромбогенних процесів.

Препаратами вибору для фармакологічної тромбопрофілактики у хворих пацієнтів, що мають високий ризик розвитку венозних тромботичних ускладнень, є низькомолекулярні гепарини (НМГ). Виняток щодо призначення НМГ становлять пацієнти з виразною дисфункцією нирок (для яких нефракціонований гепарин може розглядатися тільки на основі ретельної оцінки ризик/користь) та з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі.

Основні положення щодо антикоагулянтної терапії:

Ризик виникнення венозних тромбоемболій визначають протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4-6 тижнів після виписки із лікарні.

Пацієнтам із раніше призначеною антикоагулянтною терапією слід її продовжувати, але всім хворим показаний перехід на НМГ замість пероральних антитромботичних засобів (антагоністів вітаміну К або прямих пероральних антикоагулянтів).

Госпіталізованим хворим без показань до антикоагулянтної терапії, але з необхідністю оксигенотерапії, показана профілактична антикоагулянтна терапія НМГ.

За даними останніх досліджень, у хворих із низьким ризиком кровотеч, що не потребують органопротекторної терапії (високопоточковий кисень, інвазивна та неінвазивна штучна вентиляція легень, інотропна підтримка), слід розглянути використання терапевтичних доз НМГ.

У разі госпіталізації хворих з тяжким перебігом у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) використовують профілактичні або проміжні (високі) профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Терапевтичні дози у таких

хворих не мають клінічних переваг і збільшують ризик великих кровотеч. Використання прямих пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

Режими антикоагулянтної терапії у пацієнтів з COVID-19 наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Режими антикоагулянтної терапії у пацієнтів з COVID-19

Пацієнти з COVID-19	Режими антикоагулянтної терапії
Пацієнти з попереднім показанням до антикоагулянтної терапії (фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця, тощо)	Терапевтична доза НМГ 100 МО анти-Ха/кг 2 р./добу
Пацієнти, що не перебувають у ВРІТ	Профілактична доза НМГ: еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1р./добу (за кліренсу креатиніну >30 мл/хв). При кліренсі креатиніну 15-30 мл/хв дозу НМГ слід зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) 1р./добу
Пацієнти, що не перебувають у ВРІТ, з низьким ризиком кровотеч і високим ризиком прогресуючого перебігу хвороби	Терапевтична доза НМГ: еноксапарин 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) 2р./добу. Для інфузії стандартного гепарину – 1000 МО/год (під контролем АЧТЧ)
Пацієнти, що перебувають у ВРІТ	Стандартні профілактичні дози НМГ: еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1р./добу.
Пацієнти, що перебувають у ВРІТ, з низьким ризиком кровотеч	Високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 2р./добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв. За кліренсу креатиніну 15-30 мл/хв зменшена дозу еноксапарину – 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1 р./добу

Пацієнти, що отримують постійну антикоагулянтну терапію:

- у всіх випадках антикоагулянтну терапію слід продовжити;
- пацієнтам, що постійно приймають антагоністи вітаміну К або прями пероральні антикоагулянти, під час госпіталізації рекомендовано перехід на

еноксапарин з відновленням попереднього лікування після виписки;

- пацієнтам, що постійно приймають антикоагулянти, слід контролювати функції нирок.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок з COVID-19. Стандартний антикоагулянтний режим у вагітних і після пологів не змінюється.

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії:

- кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- рівень гемоглобіну крові $< 80 \text{ г/л}$;
- високий ризик кровотечі ≥ 7 балів за шкалою IMPROVE bleeds;
- травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище за 180 або діастолічний тиск $> 110 \text{ мм рт. ст.}$;
- печінкова недостатність при $\text{МНВ} > 2,0$.

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок).

Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19

Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування не діють на віруси, тому антибактеріальну терапію при COVID-19 застосовують тільки за наявності обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Показанням до емпіричної антибактеріальної терапії при COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекція (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо).

Бактеріальна коінфекція та/або суперінфекція спостерігається менш ніж у 8-10 % пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції порівняно з пацієнтами інших відділень. Слід зауважити, що недоцільне застосування антибактеріальних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Cl. difficile*.

Рекомендовано:

1. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 легкого перебігу заборонено призначати антибактеріальні препарати з профілактичною метою. В переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

2. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 середньо-тяжкого перебігу заборонено призначати антибактеріальні препарати без обґрунтованої клінічної підозри або підтвердження наявності бактеріальної інфекції.

3. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 тяжкого перебігу призначають антибактеріальні препарати за таких умов:

1) підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис);

2) оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Для прийняття рішення про початок антибактеріальної терапії необхідно враховувати комплекс результатів таких лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального

аспірату та/або бронхо-альвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору;

- визначення рівня прокальцитоніну – маркера бактеріальної інфекції (у разі високих значень).

Емпіричну антибактеріальну терапію слід розпочинати тільки за наявності обґрунтованої підозри на наявність бактеріальної інфекції.

При встановленні діагнозу бактеріальної пневмонії необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах перших 4 годин.

При встановленні діагнозу сепсису та/або септичного шоку та/або за наявності критеріїв високого ризику необхідно якнайшвидше (в межах першої години) розпочати антибактеріальну терапію.

Слід оцінити ефективність антибактеріальної терапії через 72 години та розпочати деескалацію (зміна антибактеріального препарату з широким спектром дії на інший антибактеріальний препарат, що має вузький спектр дії, та/або перехід з комбінованого використання антибактеріальних препаратів на один препарат) з урахуванням тяжкості загального стану пацієнта і результатів мікробіологічних досліджень.

Вибір антибактеріальної терапії має бути спрямованим на етіологічний чинник і, за можливості, передбачати перехід з парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної антибактеріальної терапії має бути скорочена до мінімально прийнятного терміну (3-7 днів), з наступним призначенням етіологічно спрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з урахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

Емпіричну антибактеріальну терапію слід припинити за наявності сукупності таких критеріїв:

- 1) якщо через 48-96 год не виявлено ознак бактеріального росту при дослідженні зразків біологічних рідин за умови, що зразки для проведення бактеріологічних досліджень були взяті до початку антибактеріального лікування;

2) якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;

3) якщо протягом 48-72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Антибіотикопрофілактику у хворих з COVID-19 проводити не слід, оскільки така практика не запобігає пізній госпітальній пневмонії та сприяє розвитку антибіотикорезистентності.

Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями)

Додаткова терапія противірусними препаратами може бути розглянута для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування, до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії.

Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику:

- вік >65 років
- наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації:

декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність.

3-поміж противірусних препаратів прямої дії для системного застосування рекомендований *ремдесивір*.

Ремдесивір – це пролікарська форма аденозинового нуклеотиду, що розподіляється в клітинах, де він метаболізується з утворенням фармакологічно активного метаболіту нуклеозиду трифосфату. Перетворення ремдесивіру на ремдесивір трифосфат продемонстровано у кількох типах клітин. Ремдесивір трифосфат діє як аналог аденозину трифосфату (АТФ) і конкурує з природним субстратом АТФ за введення у зростаючі ланцюги РНК за допомогою SARS-CoV-2-залежної РНК-полімерази, що гальмує реплікацію вірусної РНК.

Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг 1 раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – підтримувальна доза 100 мг 1 раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування 5 днів.

Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату.

- Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із ШКФ < 30мл/хв/1,73 м².

- До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно дослідити функціональний стан печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати при порушенні функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір протипоказаний, якщо рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більш ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.

- Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких АЛТ більш ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок попереднього лікування, або підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками запалення печінки, підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або МНВ.

- Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару.

Імуноглобулін людини нормальний 10% рекомендований для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою коронавірусною пневмонією.

Показання до призначення: у хворих з тяжким перебігом захворювання за наростанням інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, за негативної лабораторної динаміки: прогресуюче підвищення рівня С-реактивного білка понад 50 ОД, прогресуюча абсолютна лімфопенія, підвищення рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення).

10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення застосовують у дозі 0,8-1,0 г/кг 1 раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Застереження: внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може

виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, захворювання судин і венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, підвищена в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стан гіперкоагуляції, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. У пацієнтів з ризиком тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з факторами ризику слід контролювати симптоми тромбозу та в'язкість крові.

Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (IL-6) з підкласу імуноглобулінів IgG1, що одержують за допомогою ДНК-технології з клітин яєчників китайського хом'яка.

Тоцилізумаб селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори IL-6. IL-6 є багатофункціональним прозапальним цитокіном, що продукується різними типами клітин (Т- і В-лімфоцити, моноцити, фібробласти). IL-6 залучений у різні фізіологічні процеси, такі як стимуляція секреції Ig, активація Т-клітин, синтез білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоезу. IL-6 залучений у патогенез різних захворювань, у тому числі запальних процесів, остеопорозу та новоутворень.

Показання до призначення тоцилізумабу при COVID-19:

- інтерстиційна пневмонія з гострою дихальною недостатністю;
- прогресуюча дихальна недостатність;
- потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції;
- наявність позалегеневих уражень органів.

Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера та феритину корелює з підвищенням рівня IL-6 та поганим прогнозом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. Якщо визначити вміст IL-6 неможливо, необхідно розглянути

введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.

Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білку в 5 разів вище від верхнього референтного значення.

При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7 дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).

Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза розглядатися не повинна з урахуванням невизначеності доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:

- АСТ/АЛТ >5 раз вище норми;
- кількість нейтрофілів < 50 000;
- сепсис не спричинений SARS-CoV-2;
- підвищений рівень прокальцитоніну більш ніж у 2 рази;
- наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодермія, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

Реабілітація хворих на COVID-19 на госпітальному етапі

Реабілітаційні заходи для хворих на COVID-19 відбуваються на будь-якому етапі лікування.

Для пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, що перебувають у ВРІТ, рекомендовані реабілітаційні заходи, що спрямовані на поліпшення оксигенації, секреції дихальних шляхів та скоріше відлучення від штучної вентиляції. У таких пацієнтів вживають заходів щодо запобігання аспіраційної пневмонії, у т. ч. після інтубації або трахеостомії, забезпечується парентеральне харчування.

Для початку застосування фізичної реабілітації здійснюють комплексну оцінку стану хворих:

- рівень свідомості;
- стан дихальної системи (ЧДР, ступінь задишки, сатурація);
- стан серцево-судинної системи (ЧСС, АТ)
- стан кістково-м'язової системи (обсяг активних та пасивних рухів у суглобах).

Програма фізичної реабілітації для пацієнтів, які відповідають критеріям включення до програми, розпочинається якомога швидше.

У ВРІТ першочергово застосовують вправи на зміну положення тіла (3 рази на день протягом щонайменше 20 хвилин). Такі вправи знижують ризик пролежнів, сприяють виведенню мокротиння та зменшують ступінь задишки.

За можливості хворим рекомендують застосовувати положення напівсидячи (від 45-60°) або сидячи. Якщо сидіти неможливо, кут ліжка піднімають на 30-45°. Або для хворих на тяжкі форми COVID-19 для поліпшення вентиляції легень рекомендують положення лежачи на животі.

Для контролю дихання виконуються вправи в положенні сидячи або напівлежачи шляхом вдиху через ніс і повільних тривалих видихів через сильно стиснуті губи, при цьому додаткові дихальні м'язи пацієнта розслабляються. Як наслідок встановлюється поверхневе, повільне, спокійне дихання. Частота виконання вправ встановлює сам пацієнт залежно від його стану.

Після переведення пацієнтів із ВРІТ до лікарняної палати настає період раннього відновлення. У цей час реабілітаційні заходи зосереджені на вирішенні проблем із порушеннями функції дихання, ковтання, харчування, рухової активності, пізнання та спілкування. Реабілітаційні втручання в цей період сприяють відновленню повсякденного життя без додаткової допомоги та забезпечують психосоціальну підтримку.

У періоді раннього відновлення показані дихальні вправи, тренування дихальних м'язів. Дихальні шляхи очищують від секрету (видаляють мокротиння за допомогою кашлю або вручну, здійснюють постуральний дренаж), проводять тренування діафрагми та інші дихальні вправи.

Також пацієнтам рекомендовані легкі фізичні вправи 1-2 рази на день протягом 30 хвилин щоразу. Комплекс містить вправи на розтягнення м'язів, пасивні рухи в суглобах, тренування стоячи біля ліжка, з ходінням, тренування рівноваги сидячи та стоячи, тренування з опором (залежно від стану хворого). Важливе місце в реабілітації хворих на COVID-19 має психологічна підтримка.

ІНДИВІДУАЛЬНІ ЗАВДАННЯ

Індивідуальне завдання 1. Хворому К., 60 років, встановлено діагноз COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Складіть схему раціональної фармакотерапії для цього хворого. Вкажіть режим антикоагулянтної терапії у разі високого ризику прогресуючого перебігу хвороби.

Індивідуальне завдання 2. Хворому Д., 68 років, встановлено діагноз COVID-19. Встановіть ступінь тяжкості та умови для лікування у разі частоти дихання ≥ 30 /хв. Складіть схему раціональної фармакотерапії.

Індивідуальне завдання 3. Хворому Б., 72 років, встановлено діагноз COVID-19, критичний перебіг. Назвіть ознаки критичного перебігу COVID-19. Складіть схему раціональної фармакотерапії.

Індивідуальне завдання 4. Хворому П., 65 років, встановлено діагноз COVID-19. Пацієнт госпіталізований. Наведіть засоби додаткової терапії у разі тяжкого перебігу захворювання. Наведіть критерії доцільності

антибіотикотерапії у хворих на COVID-19.

Індивідуальне завдання 5. Хворий В., 67 років, госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії, діагноз COVID-19. Складіть схему фармакотерапії. Наведіть режим антикоагулянтної терапії у разі, якщо хворий до госпіталізації перебував на лікуванні антикоагулянтами.

Порядок оформлення та виконання індивідуального завдання

Здобувач вищої освіти повинен виконати індивідуальне завдання в електронному вигляді та в PDF-форматі надати викладачу на перевірку. Файл повинен бути підписаний ПІБ здобувача, номер групи, номер завдання.

Критерії оцінки індивідуального завдання

Оцінка «відмінно» за розв'язання ситуаційної задачі (практичного завдання) виставляється за умови правильного і повного засвоєння матеріалу. Розв'язання аргументоване та логічне. Здобувач вищої освіти здатний самостійно застосувати знання і вміння при виконанні індивідуального завдання та надав правильну відповідь.

Оцінка «добре» виставляється за повне розв'язання ситуаційної задачі (практичного завдання), але з деякими неточностями, які здобувач вищої освіти сам виправляє. Розв'язання достатньо обґрунтоване, можливе незначне порушення послідовності. Здобувач вищої освіти самостійно, але з певною допомогою викладача здатний застосувати свої знання і вміння при виконанні індивідуального завдання та надав правильну відповідь не менш ніж на 75% поставлених завдань.

Оцінка «задовільно» виставляється за розв'язання ситуаційної задачі (практичного завдання) з незначними помилками, які здобувач вищої освіти виправляє за допомогою викладача. Наявні порушення логічності та послідовності. Здобувач вищої освіти здатний самостійно застосувати знання і навички при розв'язанні індивідуального завдання та за вказівками викладача,

надав правильну відповідь не менш ніж на 60% поставлених завдань.

Оцінка «незадовільно» виставляється або за відсутність розв'язання, або за розв'язання ситуаційної задачі (практичного завдання) з великими помилками і прогалинами, де мають місце лише фрагменти знань. Відсутність самостійності у використанні набутих знань і розв'язанні індивідуального завдання та за правильну відповідь менш ніж на 60% теоретичних питань.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. *Виберіть критерії до госпіталізації хворих на COVID-19:*

- A. ЧД <10 або >30;
- B. Порушення свідомості;
- C. Стан середньої тяжкості і тяжкий;
- D. Наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому;
- E. Наявність клініко-лабораторних даних сепсису та/або септичного шоку;
- F. Наявність тяжкої супутньої патології.

2. *Виберіть основні підходи до фармакотерапії COVID-19 середнього ступеня тяжкості:*

- A. Антикоагулянтна терапія
- B. Протівірусна терапія (ремдесивір)
- C. Антибіотикотерапія
- D. Терапія системними глюкокортикоїдами
- E. Терапія моноклональними антитілами

3. *Виберіть основні підходи до фармакотерапії COVID-19 тяжкого перебігу:*

- A. Антикоагулянтна терапія
- B. Протівірусна терапія
- C. Антибіотикотерапія

D. Терапія системними глюкокортикоїдами

E. Терапія моноклональними антитілами

4. Виберіть противірусні препарати для лікування хворих на COVID-19 на госпітальному етапі

A. Дексаметазон

B. Амоксицилін

C. Ремдесивір

D. Еноксапарин

E. Тоцилізумаб

5. Виберіть показання до призначення антибіотикотерапії хворим на COVID-19:

A. Бактеріальна негоспітальна пневмонія;

B. Вентилятор-асоційована пневмонія;

C. Інфекція сечовивідних шляхів;

D. Сепсис, септичний шок;

E. COVID-19 легкого ступеня;

F. COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ

1. Антикоагулянтна терапія хворим на COVID-19: основні положення.

2. Рекомендовані режими антикоагулянтної терапії хворим на COVID-19.

3. Критерії призначення антибіотикотерапії хворим на COVID-19 на госпітальному етапі.

4. Особливості застосування системних глюкокортикоїдів для лікування хворих на COVID-19 на госпітальному етапі.

5. Особливості застосування противірусного препарату ремдесивір хворим на COVID-19 на госпітальному етапі.

6. Особливості застосування тоцилізумабу хворим на COVID-19 на госпітальному етапі.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19 «Жива» клінічна настанова / Державний експертний центр МОЗ України. 2022. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/08/2022_08_24_kn_covid-19_.pdf (дата звернення: 14.04.2023). – Назва з екрана.
2. Коронавірус COVID-19: загальна статистика [Електронний ресурс]. – Київ : МінфінМедіа, 2022. – Режим доступу: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/> (дата звернення: 04.04.2023). – Назва з екрана.
3. Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) / Державний експертний центр МОЗ України. 2022. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/protokol-covid2023.pdf> (дата звернення: 14.04.2023). – Назва з екрана.
4. Реабілітаційні заходи при COVID-19 : метод. рек. для орг. сам. роботи здобувачів вищої освіти ОП «Фізична терапія» / С. Ю. Штриголь [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2022. – 24 с.
5. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment guidelines / National Institutes Of Health, 2021. [Electronic resource]. – Access mode : https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/clinical-management-of-adults-summary/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights (Date of access: 03.05.2023). – The name from the screen.
6. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 22 April 2022 / World Health Organization, 2022. [Electronic resource]. – Access mode : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353403/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Date of access: 03.05.2023). – The name from the screen.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

COVID-19	—	Coronavirus disease 2019
FiO ₂	—	фракція кисню у газовій суміші, яку вдихають
Ig	—	імуноглобулін
SARS-CoV-2	—	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SpO ₂	—	парціальний тиск кисню
АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
АТФ	—	аденозинтрифосфат
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластиновий час
в/в	—	внутрішньовенне введення
ВРІТ	—	відділення реанімації та інтенсивної терапії
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВО	—	заклад вищої освіти
ІЛ	—	інтерлейкін
МНВ	—	міжнародне нормалізоване відношення
МО	—	міжнародні одиниці
НМГ	—	низькомолекулярні гепарини
РНК	—	рибонуклеїнова кислота
ЧДР	—	частота дихальних рухів
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
ШКФ	—	швидкість клубочкової фільтрації

*Методичні рекомендації
для організації самостійної роботи
здобувачів вищої освіти*

Штриголь Сергій Юрійович

Кіреєв Ігор Володимирович

Рябова Оксана Олександрівна

Жаботинська Наталія Володимирівна

Цеменко Карина Володимирівна

Толмачова Карина Станіславівна

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ COVID-19 ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ЗАХОДИ НА II ЕТАПІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Видання перше

Формат 60 × 84/16. Ум. друк. арк. 2,25. Тираж 100 пр. Зам. № 16.003.

Національний фармацевтичний університет вул.
Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.